



## DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

|   |    |   |
|---|----|---|
| (51) Classification internationale des brevets <sup>7</sup> :<br>C12Q 1/18, 1/20, C12M 1/34, 1/20 | A1 | (11) Numéro de publication internationale: WO 00/32807<br>(43) Date de publication internationale: 8 juin 2000 (08.06.00) |
|---|----|---|

(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR99/02846

(22) Date de dépôt international: 19 novembre 1999 (19.11.99)

(30) Données relatives à la priorité:  
98/14959 27 novembre 1998 (27.11.98) FR

(71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): INTELLIGENCE ARTIFICIELLE APPLICATIONS SARL [FR/FR]; Parc de la Méditerranée, Boîte Postale 42, F-34472 Pérois Cedex (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (US seulement): ROCH, Michel [FR/FR]; 2, rue du Docteur Roux, F-34200 Sète (FR). CUREL, Christian [FR/FR]; 8, allée des Maoutoures, F-34880 Laverune (FR).

(74) Mandataire: ABELLO, Michel; Cabinet Peuscet, 78, avenue Raymond Poincaré, F-75116 Paris (FR).

(81) Etats désignés: JP, US, brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).

Publiée

Avec rapport de recherche internationale.

(54) Title: APPARATUS FOR AUTOMATIC READING OF AN ANTIBIOGRAM

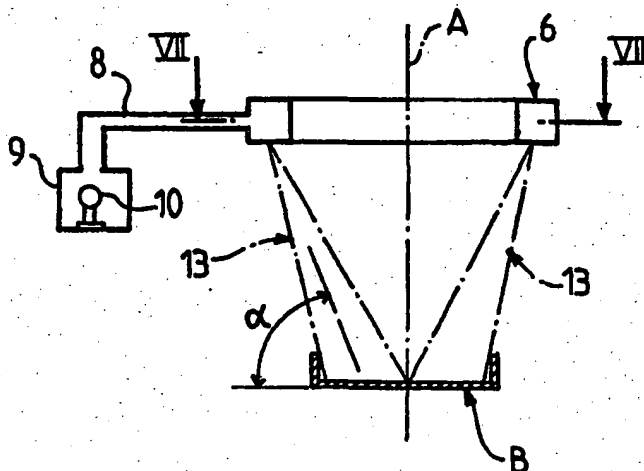
(54) Titre: APPAREIL DE LECTURE AUTOMATIQUE D'UN ANTIBIOGRAMME

## (57) Abstract

The invention concerns an apparatus for automatic reading of an antibiogram, said apparatus comprising an illumination system for illuminating a Petri dish (B) containing antibiotic lozenges positioned on a culture medium seeded with a germ, and an electronic CDD camera (3) for acquiring images of the antibiogram. The invention is characterised in that the illuminating system comprises illuminating means (6) for focusing the optical beams towards the dish surface, the incident beams forming an oblique angle ( $\alpha$ ) relatively to the surface of the dish (B) to be illuminated, such that the reflected rays pass in the proximity of the camera lens (3), without, however, penetrating therein, to optimise the image contrasts.

## (57) Abrégé

Appareil de lecture automatique d'un antibiogramme, ledit appareil comportant un système d'éclairage pour éclairer une boîte de Petri (B) contenant des pastilles d'antibiotiques positionnées sur un milieu de cultureensemencé avec un germe, et une caméra électronique CCD (3) pour l'acquisition de l'image de l'antibiogramme, caractérisé par le fait que le système d'éclairage comporte un moyen d'éclairage (6) pour focaliser des rayons lumineux vers la surface de la boîte, les rayons incidents formant un angle oblique ( $\alpha$ ) par rapport à la surface à éclairer de la boîte (B), de façon que les rayons réfléchis passent au voisinage de l'objectif de la caméra (3), sans toutefois y pénétrer, pour optimiser les contrastes de l'image.



### UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

|    |                           |    |   |    |  |    |                       |
|----|---------------------------|----|---|----|--|----|-----------------------|
| AL | Albanie                   | ES | Espagne                                       | LS | Lesotho                                  | SI | Slovénie              |
| AM | Arménie                   | FI | Finlande                                      | LT | Lituanie                                 | SK | Slovaquie             |
| AT | Autriche                  | FR | France  | LU | Luxembourg                               | SN | Sénégal               |
| AU | Australie                 | GA | Gabon   | LV | Lettonie                                 | SZ | Swaziland             |
| AZ | Azerbaïdjan               | GB | Royaume-Uni                                   | MC | Monaco                                   | TD | Tchad                 |
| BA | Bosnie-Herzégovine        | GE | Géorgie                                       | MD | République de Moldova                    | TG | Togo                  |
| BB | Barbade                   | GH | Ghana   | MG | Madagascar                               | TJ | Tadjikistan           |
| BE | Belgique                  | GN | Guinée  | MK | Ex-République yougoslave<br>de Macédoine | TM | Turkménistan          |
| BF | Burkina Faso              | GR | Grèce   | ML | Mali                                     | TR | Turquie               |
| BG | Bulgarie                  | HU | Hongrie                                       | MN | Mongolie                                 | TT | Trinité-et-Tobago     |
| BJ | Bénin                     | IE | Irlande                                       | MR | Mauritanie                               | UA | Ukraine               |
| BR | Brésil                    | IL | Israël  | MW | Malawi                                   | UG | Ouganda               |
| BY | Bélarus                   | IS | Islande                                       | MX | Mexique                                  | US | Etats-Unis d'Amérique |
| CA | Canada                    | IT | Italie  | NE | Niger                                    | UZ | Ouzbékistan           |
| CF | République centrafricaine | JP | Japon   | NL | Pays-Bas                                 | VN | Viet Nam              |
| CG | Congo                     | KE | Kenya   | NO | Norvège                                  | YU | Yougoslavie           |
| CH | Suisse                    | KG | Kirghizistan                                  | NZ | Nouvelle-Zélande                         | ZW | Zimbabwe              |
| CI | Côte d'Ivoire             | KP | République populaire<br>démocratique de Corée | PL | Pologne                                  |    |                       |
| CM | Cameroun                  | KR | République de Corée                           | PT | Portugal                                 |    |                       |
| CN | Chine                     | KZ | Kazakhstan                                    | RO | Roumanie                                 |    |                       |
| CU | Cuba                      | LC | Sainte-Lucie                                  | RU | Fédération de Russie                     |    |                       |
| CZ | République tchèque        | LI | Liechtenstein                                 | SD | Soudan                                   |    |                       |
| DE | Allemagne                 | LK | Sri Lanka                                     | SE | Suède                                    |    |                       |
| DK | Danemark                  | LR | Libéria                                       | SG | Singapour                                |    |                       |
| EE | Estonie                   |    |   |    |  |    |                       |

## APPAREIL DE LECTURE AUTOMATIQUE D'UN ANTIBIOGRAMME

La présente invention concerne un appareil de lecture automatique d'un antibiogramme.

5 De façon connue, un antibiogramme est réalisé de la façon suivante pour déterminer quels sont les antibiotiques susceptibles de bloquer la multiplication d'un germe. On effectue un prélèvement liquide contenant le germe ou la souche de bactéries à tester, on prépare des boîtes de Petri contenant différents milieux de culture et on  
10 ensemence avec le liquide infectieux; puis on fait incuber et l'on détermine ainsi quels sont les milieux de culture qui ont permis le développement du germe, donc quelle est la famille à laquelle appartiennent les germes du prélèvement, après quoi, pour aller plus loin dans l'identification, on reprend une ou plusieurs colonie(s) que  
15 l'on ensemence sur des milieux de culture ou en galerie en vue de trouver l'espèce.

Parallèlement à cette identification, on effectue un antibiogramme en ensemencant le germe sur une boîte de Petri B (voir figure 1) contenant la gélose adaptée, l'ensemencement se faisant de façon  
20 régulière sur toute la surface de la gélose par une quelconque des techniques connues. On positionne alors des pastilles P de différents antibiotiques à la surface de la gélose en des points régulièrement espacés, étant entendu qu'on choisit un panel d'antibiotiques dont on sait qu'il est généralement efficace pour les germes de la famille  
25 déterminée ; on passe alors la boîte de Petri à l'étuve et on incube pendant 18 heures. Les germes se développent à la surface de la gélose sauf dans les zones où l'antibiotique a bloqué le développement ; de la sorte autour de chaque pastille P, il se forme un disque D où l'on voit la gélose exempte de germe, c'est-à-dire brillante, alors qu'entre les  
30 disques afférents aux différentes pastilles, le développement des germes donne naissance à une surface mate G. On relève le diamètre du cercle extérieur du disque afférent à chaque pastille et en déduit par calcul la concentration minimale inhibitrice CMI pour chaque antibiotique (la CMI est la concentration minimale d'antibiotique nécessaire pour inhiber  
35 la croissance d'un germe) : plus le diamètre du cercle est grand, plus l'antibiotique est efficace et, par conséquent, plus la CMI est petite. Si,

pour un antibiotique, la CMI est trop élevée, cela veut dire que l'antibiotique est inutilisable ; donc au-dessous d'un certain diamètre D1 du cercle d'inhibition, on sait que l'antibiotique de la pastille est inutilisable pour la lutte contre le germe. Au-dessus d'un certain  
5 diamètre D2, il est clair que l'antibiotique est actif in vitro. En revanche, entre les diamètres D1 et D2, il y a une zone d'incertitude.

Il existe déjà des appareils destinés à effectuer la lecture automatique des boîtes de Petri permettant la définition des antibiogrammes. Ces boîtes de Petri peuvent être rondes ou carrées.  
10 Dans les équipements actuels, on met en place la boîte de Petri B dans une zone que l'on éclaire au moyen d'un tube fluorescent 1 de forme annulaire placé derrière un cylindrique 2 en verre translucide permettant d'avoir un éclairage sensiblement uniforme sur l'ensemble de la boîte de Petri que l'on place au centre dudit cylindre  
15 (voir figure 9). La difficulté, lorsque l'on effectue une acquisition informatique de l'image de la boîte de Petri, provient du fait qu'il est nécessaire d'avoir des contrastes aussi forts que possible entre le cercle d'inhibition qui entoure la pastille d'antibiotique, d'une part, et l'environnement autour de ce cercle qui correspond à la zone où le  
20 germe s'est développé. L'acquisition de l'image est, de façon connue, faite au moyen d'une caméra électronique matricielle à couplage de charge, dite "CCD", dont le champ d'observation englobe la totalité de la boîte de Petri. Il existe souvent autour du cercle d'inhibition une zone annulaire de transition dont l'aspect est intermédiaire entre celle  
25 du cercle d'inhibition et celle de l'environnement où le germe s'est développé librement, et cette zone de transition a un aspect qui varie radialement de façon continue depuis l'un des bords jusqu'à l'autre bord de la zone annulaire de transition. Il est clair que cette circonstance rend particulièrement difficile la détermination  
30 informatique, à partir de l'image captée par la caméra CCD, du diamètre à prendre en considération pour le calcul de la CMI.

Mais indépendamment de ce phénomène, une autre circonstance rend parfois particulièrement difficile la lecture de l'image de la boîte de Petri ; cela arrive notamment lorsque la gélose sur laquelle s'est  
35 développé le germe est une gélose opaque ou de couleur sombre, par exemple un milieu rouge à base de sang de mouton ou un milieu

marron à base de sang chauffé, sur laquelle il est très difficile de voir le contraste entre le disque d'inhibition et la zone environnante ; cela arrive notamment pour des supports de gélose contenant du sang. La lecture de ces géloses de couleur sombre est même difficile  
5 visuellement et lorsqu'elle est effectuée visuellement sans intervention d'un appareil de lecture automatique, le spécialiste utilise fréquemment une observation selon un axe qui fait un angle très inférieur à 90° avec la surface de la gélose. Or, cette technique n'est pas possible avec un  
10 appareil de lecture automatique puisque la caméra CCD se trouve disposée sur l'axe de la boîte de Petri.

La lecture de l'antibiogramme est également difficile lorsque la pousse du germe sur le milieu de culture est faible, ce qui rend difficile de distinguer les disques d'inhibition du reste de l'environnement où le germe s'est développé librement.

15 On connaît également par le brevet US n° 4 701 850 un appareil de lecture pour antibiogramme comportant une source d'éclairage diffus pour éclairer la surface de la boîte de Petri et un pied à coulisse électronique ou numérique pour mesurer à distance le diamètre du cercle d'inhibition apparaissant sur un écran d'affichage. Toutefois, cet  
20 appareil ne permet pas une lecture automatique, et présente également les problèmes précités liés au contraste.

L'invention a pour but de proposer un appareil de lecture automatique d'un antibiogramme, qui permette d'améliorer la lecture par une caméra CCD des contrastes à la surface d'une boîte de Petri.

25 A cet effet, l'invention a pour objet un appareil de lecture automatique d'un antibiogramme, ledit appareil comportant un système d'éclairage pour éclairer une boîte de Petri contenant des pastilles d'antibiotiques positionnées sur un milieu de cultureensemencé avec un germe, et une caméra électronique CCD pour l'acquisition de l'image  
30 de l'antibiogramme, ledit appareil étant de préférence équipé d'une unité de calcul pour déterminer sur ladite image les cercles d'inhibition autour de chaque pastille et calculer ainsi la concentration minimale inhibitrice de chaque pastille d'antibiotique, caractérisé par le fait que le système d'éclairage comporte un moyen d'éclairage pour focaliser  
35 des rayons lumineux vers la surface de la boîte, les rayons incidents formant un angle oblique par rapport à la surface à éclairer de la boîte,

de façon que les rayons réfléchis passent au voisinage de l'objectif de la caméra, sans toutefois y pénétrer, pour optimiser les contrastes de l'image.

Avantageusement, ledit moyen d'éclairage comporte une source  
5 de lumière et un faisceau de fibres optiques logé dans un support, les extrémités amont des fibres optiques étant situées face à la source de lumière, alors que les extrémités aval des fibres sont orientées vers la surface à éclairer avec un angle oblique, les fibres optiques ayant des longueurs différentes de façon à répartir leurs extrémités aval sur le  
10 support pour former une pluralité de points lumineux engendrant des pinceaux lumineux obliques vers la surface de la boîte.

Dans une première forme de réalisation, la caméra CCD est une caméra électronique matricielle dont l'axe d'observation est confondu avec l'axe de la boîte de Petri, de façon que le champ d'observation de  
15 la caméra englobe la totalité de la boîte de Petri, et le support précité est sensiblement en forme d'anneau dont la surface inférieure est espacée d'une hauteur déterminée de la surface de la boîte, ledit anneau support étant, en projection axiale, circonscrit à la boîte de Petri, de façon que les rayons incidents forment tous un angle oblique avec la  
20 surface à éclairer.

Selon une autre caractéristique, chaque pinceau lumineux éclaire une portion de la surface de la boîte, ladite portion s'étendant au moins entre un bord de la boîte et son centre, les pinceaux lumineux se chevauchant les uns les autres, de façon à éclairer l'ensemble de la  
25 surface de la boîte.

Selon une autre caractéristique, la caméra est à une distance optique de la surface de la boîte supérieure à la hauteur entre ladite surface et le point d'intersection de l'axe d'observation de la caméra avec les rayons réfléchis correspondant aux rayons incidents ayant le  
30 trajet optique le plus court.

Dans ce cas, l'angle d'incidence des rayons lumineux est réglé en fonction de la hauteur de l'anneau et de la distance optique de la caméra par rapport à la surface de la boîte, et en fonction du rayon de l'anneau par rapport à l'axe de la boîte.

35 Dans une variante de réalisation, l'appareil comporte un ou plusieurs miroirs pour renvoyer l'image de la surface de la boîte à la

caméra, de façon à augmenter la distance optique entre l'objectif de la caméra et la surface de la boîte, tout en limitant la hauteur de la caméra par rapport à la boîte.

Dans une forme de réalisation particulière, l'anneau support  
5 comporte une rainure circulaire ouverte sur sa surface inférieure, de façon à permettre l'orientation des extrémités aval des fibres optiques suivant un angle oblique vers la surface à éclairer, le faisceau de fibres étant enserré dans une gaine qui pénètre radialement dans l'anneau support en se séparant en deux demi-faisceaux logés chacun dans une  
10 gaine, chaque demi faisceau étant disposé dans la rainure sur sensiblement un demi cercle, les extrémités aval des fibres de chaque demi-faisceau étant réparties régulièrement sur tout le demi cercle.

De préférence, le système d'éclairage comporte un autre moyen d'éclairage de forme annulaire, par exemple un tube fluorescent, placé  
15 autour d'un cylindre en verre translucide contenant la boîte de Petri, pour envoyer un éclairage diffus sensiblement uniforme sur l'ensemble de la boîte de Petri.

Dans un deuxième mode de réalisation, la caméra CCD est une caméra électronique linéaire dont le champ d'observation recouvre une  
20 portion sensiblement rectiligne de la surface de la boîte, et le support précité est sensiblement en forme de barrette rectiligne dont la surface inférieure est espacée de la surface à éclairer d'une hauteur déterminée, les fibres optiques formant ainsi une ligne de points lumineux qui engendre un pinceau lumineux sensiblement en forme de dièdre vers la  
25 surface à éclairer, l'appareil comportant, en outre, des moyens pour déplacer la boîte de Petri par rapport à la caméra et au moyen d'éclairage dans une direction sensiblement perpendiculaire à la barrette rectiligne, de façon à acquérir l'image de la totalité de la surface de la boîte.

30 Selon une autre caractéristique, le plan d'observation de la caméra CCD linéaire forme un angle oblique par rapport à la surface de la boîte.

Selon encore une autre caractéristique, l'appareil comporte une lentille cylindrique divergente intercalée sur le pinceau incident de la  
35 barrette linéaire pour élargir la zone d'éclairage de la surface de la boîte.

Pour mieux faire comprendre l'objet de l'invention, on va en décrire maintenant, à titre d'exemples purement illustratifs et non limitatifs, plusieurs modes de réalisation représentés sur le dessin annexé.

5 Sur ce dessin :

- la figure 1 est une vue en plan et de dessus d'un antibiogramme ;

- la figure 2 est une vue schématique en élévation verticale du trajet optique d'un rayon lumineux sur une portion inhibée d'un milieu  
10 de culture ;

- la figure 3 est une figure analogue à la figure 2, mais représentant le trajet optique d'un rayon lumineux sur une portion du milieu de culture où le germe a poussé ;

- la figure 4 est une vue schématique partielle et en élévation  
15 verticale d'un premier mode de réalisation de l'appareil de l'invention ;

- la figure 5 est une variante de la figure 4, dans laquelle la caméra est en observation indirecte de la boîte de Petri ;

- la figure 6 est une vue schématique partielle et en coupe axiale de l'appareil de la figure 4, illustrant le positionnement d'un moyen  
20 d'éclairage par rapport à la boîte de Petri ;

- la figure 7 est une vue partielle et en coupe suivant la ligne VII-VII de la figure 6 ;

- la figure 8 est une vue partielle et en coupe suivant la ligne VIII-VIII de la figure 7 ;

- la figure 9 est une vue schématique en perspective montrant un  
25 deuxième moyen d'éclairage pouvant être associé au moyen d'éclairage représenté sur la figure 6 ;

- la figure 10 est un schéma illustrant différentes positions possibles pour la caméra et le moyen d'éclairage par rapport à la boîte  
30 de Petri ;

- la figure 11 est une vue analogue à la figure 4, mais représentant un deuxième mode de réalisation de l'appareil de l'invention ; et

- la figure 12 est une vue partielle et en perspective de dessus de  
35 la figure 11.



Sur la figure 2, on voit qu'un rayon incident Ri forme un angle  $\alpha$  par rapport à la surface de la portion inhibée D de la gélose M contenue dans la boîte B, le rayon réfléchi Rr étant symétrique au rayon Ri par rapport à un axe A perpendiculaire à la surface de la gélose, le rayon réfléchi Rr formant ainsi le même angle  $\alpha$  par rapport à la portion de surface inhibée D. Une partie de l'intensité lumineuse du rayon incident Ri est réfléchi et devient le rayon réfléchi Rr et l'autre partie est réfractée par le milieu de culture M et devient le rayon transmis Rt. Dans le cas d'une gélose transparente, par exemple du type Müller Hinton, le milieu de culture M transmet environ 95 % de l'intensité lumineuse, les 5 % restants étant réfléchis. Dans le cas d'une gélose opaque, par exemple une gélose Müller Hinton additionnée de sang de mouton chauffé ou non, environ 95 % de l'intensité lumineuse est absorbée par le milieu de culture. Ces valeurs ont été obtenues par des mesures spectrométriques effectuées dans le spectre visible et le proche infrarouge.

Sur la portion inhibée D, la gélose M conserve sa grande planéité, de sorte que la réflexion se produit avec une très faible diffusion, ce qui donne ainsi une image brillante de la portion inhibée.

Sur la figure 3, le rayon incident Ri arrive sur des irrégularités de surface G engendrées par la pousse du germe. L'intensité lumineuse du rayon incident Ri est en partie absorbée si le milieu M est opaque ou transmise par le rayon R't si le milieu est transparent, l'autre partie étant réfléchi en engendrant plusieurs rayons réfléchis R'r qui restent néanmoins proches de la réflexion spéculaire. Cette réflexion légèrement diffuse sur les irrégularités du germe G donne une image mate de l'antibiogramme. Il est à noter que la partie transmise ou absorbée du rayon incident est plus faible en présence du germe.

Si les rayons réfléchis Rr et R'r pénètrent dans l'objectif de la caméra CCD, les pixels correspondants de la caméra seraient totalement aveuglés par l'importante quantité de lumière réfléchi, de sorte qu'il est nécessaire de placer la caméra CCD suffisamment loin de la gélose pour que les rayons réfléchis passent à côté de l'objectif de la caméra. D'autre part, il est souhaitable de placer l'objectif de la caméra au plus près des rayons réfléchis pour acquérir une image à fort contraste.

Par ailleurs, la quantité d'intensité lumineuse, qui est absorbée ou transmise par le milieu de culture, étant importante, la source de lumière doit avoir une puissance importante.

On va maintenant décrire un mode de réalisation particulier de l'invention en référence aux figures 4 à 10.

Sur la figure 4, on voit une caméra CCD matricielle 3 dont le champ d'observation sensiblement tronconique 4 englobe la totalité de la surface supérieure de la boîte de Petri B. Entre la boîte B et la caméra 3, on a indiqué par le chiffre de référence 5 une zone annulaire située à l'extérieur du champ d'observation 4 de la caméra 3, dans laquelle peut être placé un moyen d'éclairage de la boîte. Cette zone annulaire 5 est délimitée intérieurement par une surface tronconique dont la petite base correspond à la surface supérieure de la boîte de Petri B et dont la grande base est dirigée vers la caméra 3. La zone annulaire 5 est délimitée vers l'extérieur par une surface cylindrique de révolution dont le diamètre correspond à celui de la grande base de la surface tronconique précitée.

Dans cette zone 5, on peut placer un moyen d'éclairage constitué par un anneau support 6 illustré sur les figures 6 à 8. L'anneau-support 6 présente en section axiale représentée sur la figure 8, un profil sensiblement en U inversé comportant une rainure 7 ouverte sur sa surface inférieure. L'anneau support 6 est relié par une conduite 8, s'étendant radialement vers l'extérieur à partir de la rainure 7, à une chambre 9 dans laquelle est disposée une lampe 10. Un faisceau de fibres optiques 11 logées dans une gaine 12 s'étend à partir de la chambre 9 jusqu'à l'anneau support 6. Les extrémités amont des fibres optiques 11 sont placées dans la chambre 9 en vis-à-vis de la lampe 10 pour conduire la lumière jusqu'à leur extrémité aval 11a. Le faisceau de fibres optiques 11 traverse la conduite 8 et débouche dans la rainure 7 de l'anneau support 6 en se séparant en deux demi-faisceaux logés chacun dans une gaine, chaque demi-faisceau étant disposé dans la rainure 7 sur un demi cercle. Comme visible sur la figure 7, les extrémités aval 11a des fibres optiques 11 d'un demi faisceau se répartissent angulairement d'une manière régulière sur un demi cercle de la rainure 7. Sur la figure 8, on voit que l'extrémité aval 11a de chaque fibre 11 est incurvée vers le bas dans une direction oblique par

rapport à la surface de la boîte, afin que chaque point lumineux envoie un pinceau lumineux conique 13 vers la surface de la boîte. A titre d'exemple, le faisceau peut comporter cent fibres, cinquante fibres se répartissant régulièrement sur chaque demi cercle de la rainure de l'anneau support.

On constate également sur la figure 10 que plus la hauteur L de l'anneau 6 augmente, ou plus le rayon R de l'anneau 6 diminue, plus la hauteur minimale H de la caméra augmente : pour une hauteur L1 et un rayon R1 de l'anneau 6, la hauteur de la caméra doit être supérieure à H1, qui correspond à la distance entre la surface de la boîte B et le point d'intersection de l'axe A avec le rayon réfléchi provenant du rayon incident qui arrive sur un bord de la boîte ; lorsque le rayon de l'anneau 6 augmente de la valeur R1 à la valeur R2, ou lorsque sa hauteur diminue de la valeur L1 à la valeur L2, la hauteur de la caméra 3 doit être supérieure à une valeur H2, qui est inférieure à la valeur H1 précitée.

L'éclairage annulaire étant de révolution autour de l'axe A de la boîte de Petri B, il est spécifiquement dirigé vers celle-ci, de sorte que les rayons de l'éclairage fassent avec la surface de la boîte de Petri un angle  $\alpha$  variant autour d'une valeur moyenne ; cet angle est d'autant plus grand que le rayon R de l'anneau d'éclairage 6 est plus grand et d'autant plus petit que la distance L entre l'anneau d'éclairage 6 et la boîte de Petri B est plus importante. En chaque point de l'éclairage annulaire, on émet donc un pinceau lumineux conique 13 qui éclaire obliquement la surface de la gélose. L'angle  $\alpha$  varie entre un angle correspondant au rayon lumineux qui arrive au centre de la boîte et un angle correspondant au rayon lumineux qui arrive au bord de la boîte, comme visible sur la figure 6. L'observation par la caméra CCD 3 est toujours effectuée sur l'axe A de la boîte de Petri et le champ 4 de la caméra CCD passe à travers l'anneau 6, ce qui veut dire que, nécessairement, cet anneau 6 doit avoir un rayon R supérieur au rayon r de la boîte B pour ne pas s'interposer dans le champ de la caméra CCD.

La surface de la gélose se comporte, dans une certaine mesure, comme un miroir qui renvoie en direction de la caméra CCD l'éclairage annulaire. Or, il est essentiel que la réflexion directe de la

lumière additionnelle sur la gélose ne pénètre pas dans l'objectif de la caméra CCD sans quoi les pixels correspondants de la caméra seraient totalement aveuglés par l'importante quantité de lumière réfléchie. Ceci impose de mettre la caméra CCD suffisamment loin de la gélose pour  
5 que le faisceau directement réfléchi passe tout autour de l'objectif de la caméra sans toutefois rentrer dans celui-ci. Pour améliorer le contraste de l'image par éclairage oblique, on définit que l'on doit se trouver entre deux valeurs angulaires limites par rapport au plan de la gélose, sans que ces valeurs soient des seuils critiques. On définit le diamètre  
10 de l'objectif de la caméra CCD et l'angle correspondant à son champ de vision, et à partir des données imposées par l'appareillage, on peut établir un certain nombre d'inéquations qui doivent être satisfaites par les valeurs R, L et H. De façon qualitative sur la figure 10, on voit que, si L augmente de la valeur L2 à la valeur L1, l'obliquité  
15 d'éclairage diminue, car l'angle augmente de la valeur  $\alpha_2$  à la valeur  $\alpha_1$  et se rapproche de  $90^\circ$ , et que, si R augmente d'une valeur R1 à une valeur R2, l'obliquité d'éclairage augmente, car l'angle diminue de la valeur  $\alpha_1$  à la valeur  $\alpha_3$ . Si l'on se place dans un plan passant par l'axe A de la gélose et de la caméra 3, l'obliquité des rayons  
20 d'éclairage du même pinceau 13 varie entre un bord de la gélose et le centre de la boîte, et cette variation est d'autant plus grande que la distance L est plus petite pour un même R ou que la distance R est plus petite pour un même L. L'homme de métier choisira donc les valeurs R, L et H de façon que l'on ait un contraste optimum et que le  
25 rayonnement directement réfléchi sur la gélose ne rentre pas dans l'objectif de la caméra.

Il est clair que l'on pourrait choisir R et L indépendamment de H s'il était possible de mettre la caméra suffisamment loin de la gélose ; mais lorsque l'on se trouve dans un équipement de lecture automatique,  
30 l'encombrement de l'appareillage est nécessairement restreint, de sorte qu'en pratique, la valeur de H doit être aussi restreinte que possible, ce qui amène globalement à un compromis entre la qualité du contraste et les valeurs de R, L et H. Au demeurant, pour une puissance d'éclairage donnée, il est souhaitable que la distance entre la source  
35 annulaire de lumière et la gélose soit aussi faible que possible, ce qui ajoute une contrainte supplémentaire.

Dans un exemple de réalisation, on pourra adopter les valeurs numériques suivantes :

- hauteur H de la caméra par rapport à la gélose : 70 cm
- hauteur L de l'anneau d'éclairement : 30 cm,
- 5 - rayon R de l'anneau support : 10 cm,
- angle d'incidence  $\alpha$  :  $84,3^\circ$ ,
- champ angulaire de la caméra CCD :  $12,23^\circ$ ,
- diamètre d'une boîte de Petri circulaire : 14 cm,
- diamètre du verre translucide 2 autour duquel se trouve le tube à  
10 néon 1 : 30 cm,
- puissance d'éclairement du tube à néon : 32 W,
- puissance d'éclairement de la lampe 10 (Halogène EKE 21V)  
associée à l'éclairage annulaire : 150 W .

Dans la variante illustrée sur la figure 5, la caméra 3 est en  
15 observation indirecte de la surface de la gélose contenue dans la boîte B. Un premier miroir 15 est prévu à la verticale du centre de la boîte B, à une hauteur h1 et avec une inclinaison à  $45^\circ$ . Un deuxième miroir 16 est prévu à la même hauteur que le miroir 15 mais décalé dans la direction horizontale d'une distance h2, ce deuxième miroir 16 étant  
20 également incliné à  $45^\circ$  mais en sens opposé au miroir 15. Enfin, la caméra 3 est placée à la verticale du deuxième miroir 16, à une distance h3 sous ce dernier. Ainsi, le trajet optique de l'acquisition de l'image de l'antibiogramme par la caméra correspond à une distance  $h1 + h2 + h3 = H$ , ce qui permet d'éloigner la caméra 3 de la surface  
25 de la boîte à une distance optique H, sans pour autant augmenter l'encombrement global de l'appareil, notamment dans la direction verticale.

Sur les figures 11 et 12, on a représenté un deuxième mode de réalisation de l'invention. Dans ce deuxième mode de réalisation, on a  
30 remplacé la caméra CCD matricielle 3, par une caméra CCD linéaire 103, et l'anneau support 6 par une barrette rectiligne 106. L'appareil comporte des moyens pour déplacer la boîte B dans une direction horizontale F sur la figure 11, de façon à acquérir une image de la totalité de la surface de la gélose contenue dans la boîte B.

35 D'une manière analogue à l'anneau 6 précité, la barrette rectiligne 106 comporte une rainure rectiligne ouverte sur sa surface

inférieure, dans laquelle est positionné un faisceau de fibres optiques, les extrémités aval des fibres étant réparties tout le long de la barrette, de façon à définir une ligne de points lumineux qui envoie un pinceau d'éclairement 113 sur la gélose, avec une obliquité choisie pour  
5 l'obtention du meilleur contraste possible.

Le plan moyen passant par la ligne lumineuse 113 est situé au milieu du pinceau lumineux envoyé par la barrette 106 et fait avec le plan de la gélose un angle  $\alpha$ . Bien entendu, le plan 114 de réflexion directe du pinceau sur la gélose ne doit pas arriver dans la caméra CCD  
10 linéaire 103 pour éviter l'éblouissement des pixels ; d'où il résulte que la caméra linéaire 103 est disposée au voisinage du pinceau 114 obtenu en réflexion directe mais à l'extérieur de ce pinceau. L'axe d'observation 104 de la caméra 103 est oblique par rapport à la surface de la boîte B.

15 L'avantage de ce type de réalisation par rapport à celui précédemment décrit est que la distance entre un pixel et le point de la surface de gélose qui l'observe est une distance constante pour tous les pixels de la ligne de la caméra, c'est-à-dire que le trajet lumineux de l'éclairage entre la barrette d'éclairement 106 et les pixels de la caméra  
20 103 est le même pour tous les pixels, d'où il résulte un éclairage parfaitement constant, ce qui n'était pas le cas pour une caméra matricielle où les points sur l'axe A de la boîte de Petri correspondait à un trajet optique plus court que ceux relatifs au bord. On a donc une meilleure lecture de la surface de gélose. Bien entendu, la barrette  
25 d'éclairement et la caméra linéaire ont une longueur légèrement supérieure à la largeur de la boîte de Petri (ou au diamètre s'il s'agit d'une boîte de Petri circulaire).

Une lentille cylindrique légèrement divergente 115 peut être intercalée sur le trajet du pinceau incident 113 pour élargir la zone  
30 d'éclairement 116 de la boîte B, comme visible sur la figure 11.

Etant donné que dans ce deuxième mode de réalisation, l'éclairage n'est pas annulaire, mais linéaire, il n'est pas nécessaire de placer la caméra à une hauteur importante pour éviter l'aveuglement de la caméra, et il suffit de placer l'objectif de la caméra au voisinage de  
35 la réflexion spéculaire de l'éclairage linéaire, pour optimiser la qualité du contraste, sans aveugler la caméra.

De manière connue en soi, l'appareil de l'invention lit les boîtes de Petri circulaires (de diamètre égal à 90, 100 ou 140 mm) ou carrées (de 120 mm de large), calcule en quelques secondes la valeur des diamètres des disques d'inhibition et affiche sur un écran l'image de la boîte en couleur. L'unité de calcul est adaptée pour lire les diamètres d'inhibition exacts, même en cas de phénomènes particuliers, comme le chevauchement de zones, la présence de mutants, la synergie et l'induction entre les pastilles d'antibiotique. A la suite de la lecture, un système expert détecte automatiquement les incohérences, par exemple des phénotypes impossibles ou rares, contrôle la cohérence des résultats des molécules testées et interprète les résultats obtenus pour les transformer en simulation in vivo.

Bien que l'invention ait été décrite en liaison avec plusieurs variantes de réalisation particulières, il est bien évident qu'elle n'y est nullement limitée et qu'elle comprend tous les équivalents techniques des moyens décrits ainsi que leurs combinaisons, si celles-ci entrent dans le cadre de l'invention.

## REVENDEICATIONS

1. Appareil de lecture automatique d'un antibiogramme, ledit  
appareil comportant un système d'éclairage pour éclairer une boîte de  
Petri (B) contenant des pastilles d'antibiotiques (P) positionnées sur un  
milieu de culture (M)ensemencé avec un germe (G), et une caméra  
électronique CCD (3, 103) pour l'acquisition de l'image de  
l'antibiogramme, caractérisé par le fait que le système d'éclairage  
comporte un moyen d'éclairage (6, 106) pour focaliser des rayons  
lumineux vers la surface de la boîte, les rayons incidents formant un  
angle oblique ( $\alpha$ ) par rapport à la surface à éclairer de la boîte (B), de  
façon que les rayons réfléchis passent au voisinage de l'objectif de la  
caméra (3, 103), sans toutefois y pénétrer, pour optimiser les contrastes  
de l'image.

2. Appareil selon la revendication 1, caractérisé par le fait que  
ledit moyen d'éclairage comporte une source de lumière (10) et un  
faisceau de fibres optiques (11) logé dans un support (6, 106), les  
extrémités amont des fibres optiques étant situées face à la source de  
lumière, alors que les extrémités aval (11a) des fibres sont orientées  
vers la surface à éclairer avec un angle oblique ( $\alpha$ ), les fibres optiques  
ayant des longueurs différentes de façon à répartir leurs extrémités aval  
sur le support pour former une pluralité de points lumineux engendrant  
des pinces lumineux obliques (13, 113) vers la surface de la boîte  
(B).

3. Appareil selon la revendication 2, caractérisé par le fait que la  
caméra CCD est une caméra électronique matricielle (3) dont l'axe  
d'observation (A) est confondu avec l'axe de la boîte de Petri (B), de  
façon que le champ d'observation (4) de la caméra englobe la totalité  
de la boîte de Petri, et par le fait que le support précité est sensiblement  
en forme d'anneau (6) dont la surface inférieure est espacée d'une  
hauteur (L1, L2) déterminée de la surface de la boîte, ledit anneau  
support étant, en projection axiale, circonscrit à la boîte de Petri, de  
façon que les rayons incidents forment tous un angle oblique ( $\alpha$ ) avec  
la surface à éclairer.

4. Appareil selon la revendication 3, caractérisé par le fait que  
chaque pinceau lumineux (13) éclaire une portion de la surface de la  
boîte, ladite portion s'étendant au moins entre un bord de la boîte (B) et



son centre, les pinceaux lumineux se chevauchant les uns les autres, de façon à éclairer l'ensemble de la surface de la boîte.

5 5. Appareil selon la revendication 3 ou 4, caractérisé par le fait que la caméra (3) est à une distance optique (H) de la surface de la boîte (B) supérieure à la hauteur entre ladite surface et le point d'intersection de l'axe d'observation (A) de la caméra avec les rayons réfléchis correspondant aux rayons incidents ayant le trajet optique le plus court.

10 6. Appareil selon la revendication 5, caractérisé par le fait que l'angle d'incidence ( $\alpha$ ) des rayons lumineux est réglé en fonction de la hauteur (L1, L2) de l'anneau et de la distance optique (H) de la caméra (3) par rapport à la surface de la boîte (B), et en fonction du rayon (R1, R2) de l'anneau (6) par rapport à l'axe (A) de la boîte.

15 7. Appareil selon l'une des revendications 3 à 6, caractérisé par le fait qu'il comporte un ou plusieurs miroirs (15, 16) pour renvoyer l'image de la surface de la boîte (B) à la caméra (3), de façon à augmenter la distance optique (H) entre l'objectif de la caméra et la surface de la boîte, tout en limitant la hauteur de la caméra par rapport à la boîte.

20 8. Appareil selon l'une des revendications 3 à 7, caractérisé par le fait que l'anneau support (6) comporte une rainure circulaire (7) ouverte sur sa surface inférieure, de façon à permettre l'orientation des extrémités aval (11a) des fibres optiques suivant un angle oblique ( $\alpha$ ) vers la surface à éclairer, le faisceau de fibres étant enserré dans une gaine qui pénètre radialement dans l'anneau support en se séparant en deux demi-faisceaux logés chacun dans une gaine (12), chaque demi-faisceau étant disposé dans la rainure sur sensiblement un demi cercle, les extrémités aval des fibres de chaque demi-faisceau étant réparties régulièrement sur tout le demi cercle.

30 9. Appareil selon l'une des revendications 3 à 8, caractérisé par le fait que le système d'éclairage comporte un autre moyen d'éclairage de forme annulaire (1), par exemple un tube fluorescent, placé autour d'un cylindre en verre translucide (2) contenant la boîte de Petri (B), pour envoyer un éclairage diffus sensiblement uniforme sur l'ensemble de la boîte de Petri.

35

10. Appareil selon la revendication 2, caractérisé par le fait que la caméra CCD est une caméra électronique linéaire (103) dont le champ d'observation (114) recouvre une portion sensiblement rectiligne de la surface de la boîte (B), et par le fait que le support précité est  
5 sensiblement en forme de barrette rectiligne (106) dont la surface inférieure est espacée de la surface à éclairer d'une hauteur déterminée, les fibres optiques formant ainsi une ligne de points lumineux qui engendre un pinceau lumineux (113) sensiblement en forme de dièdre vers la surface à éclairer, l'appareil comportant, en outre, des moyens  
10 pour déplacer la boîte de Petri par rapport à la caméra et au moyen d'éclairage dans une direction (F) sensiblement perpendiculaire à la barrette rectiligne, de façon à acquérir l'image de la totalité de la surface de la boîte.

11. Appareil selon la revendication 10, caractérisé par le fait que  
15 le plan d'observation (114) de la caméra CCD linéaire (103) forme un angle oblique par rapport à la surface de la boîte.

12. Appareil selon la revendication 10 ou 11, caractérisé par le fait qu'il comporte une lentille cylindrique divergente (115) intercalée sur le pinceau incident (113) de la barrette linéaire (106) pour élargir la zone  
20 d'éclairage (116) de la surface de la boîte (B).

1/3

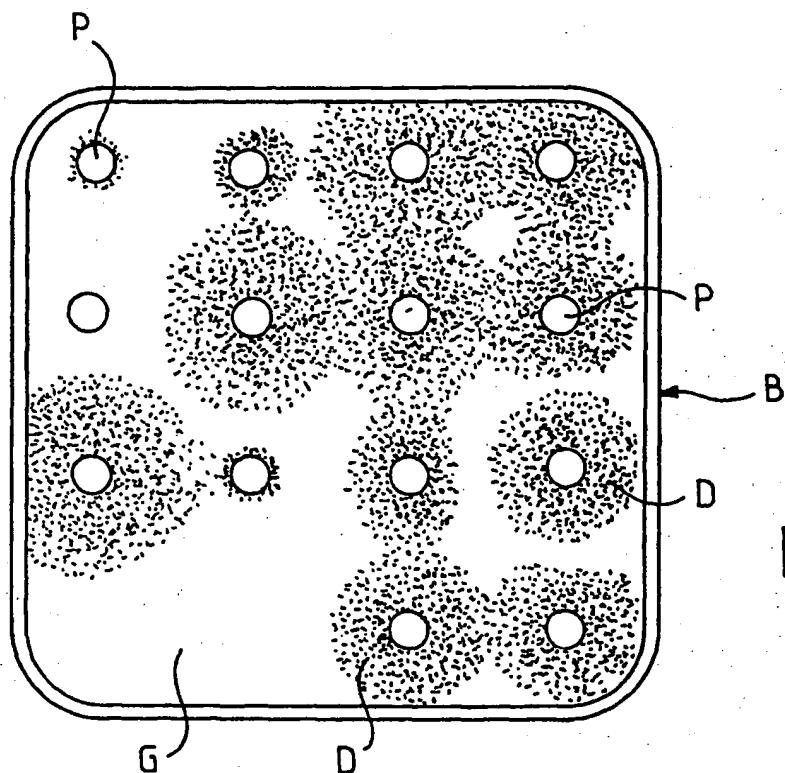


FIG. 1

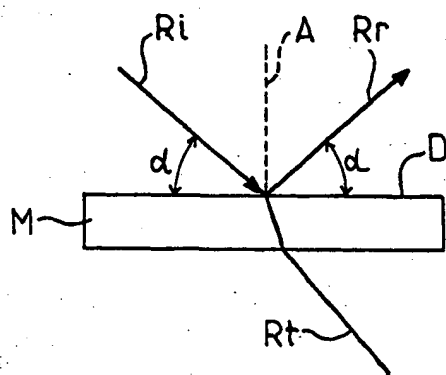


FIG. 2

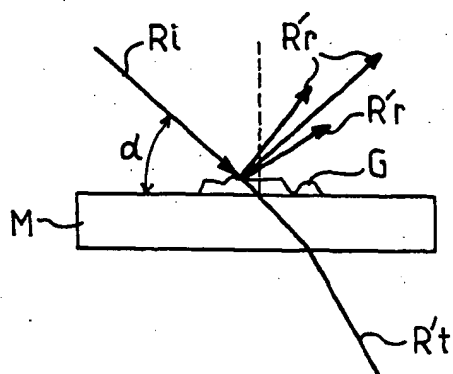


FIG. 3

2/3

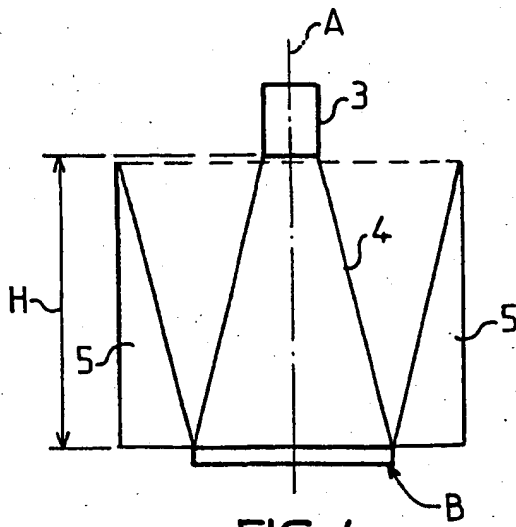


FIG. 4

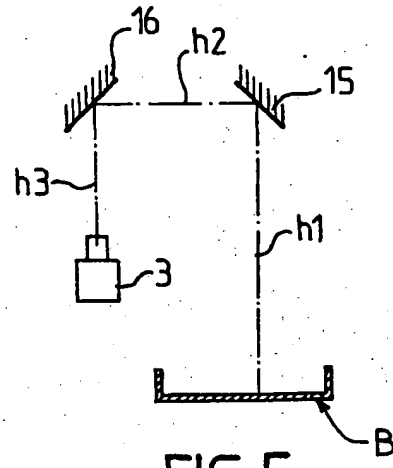


FIG. 5

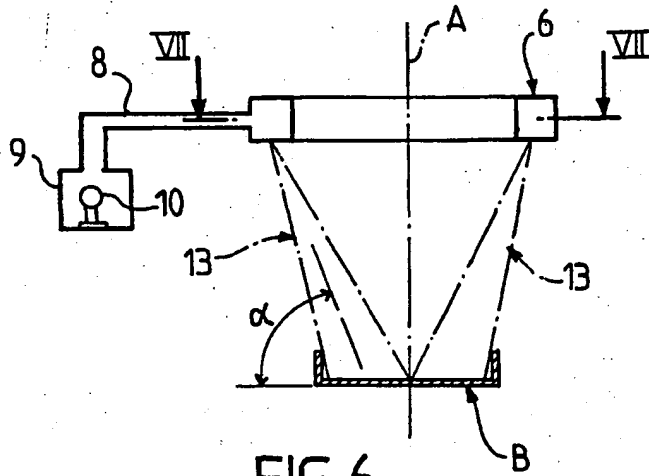


FIG. 6

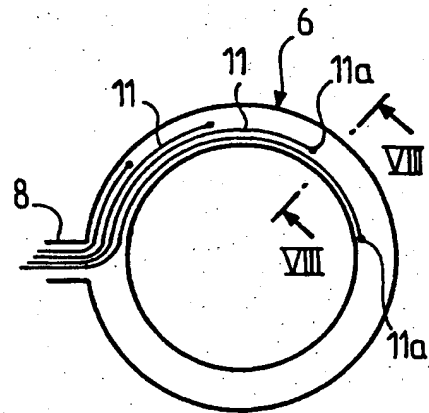


FIG. 7

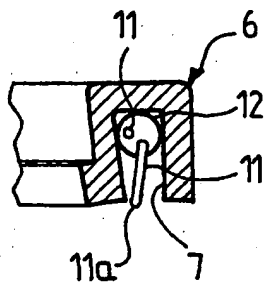


FIG. 8

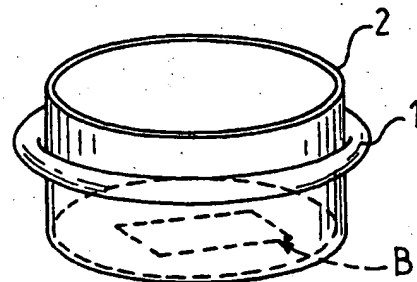
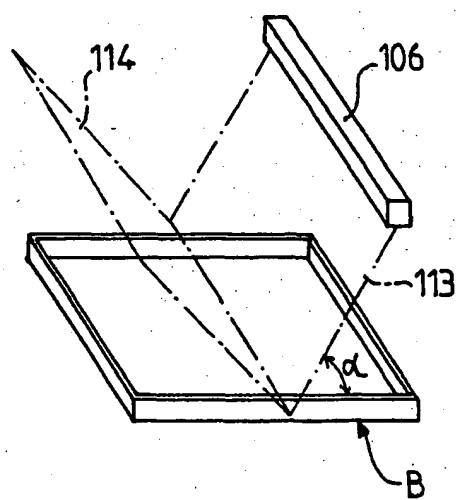
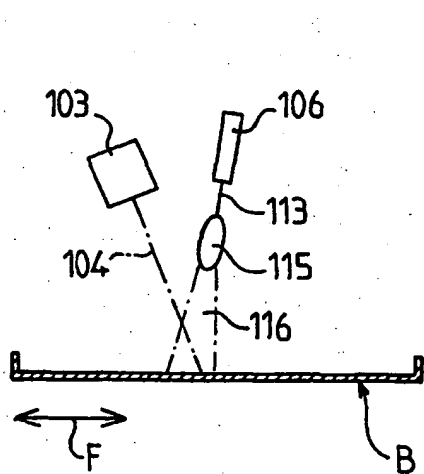
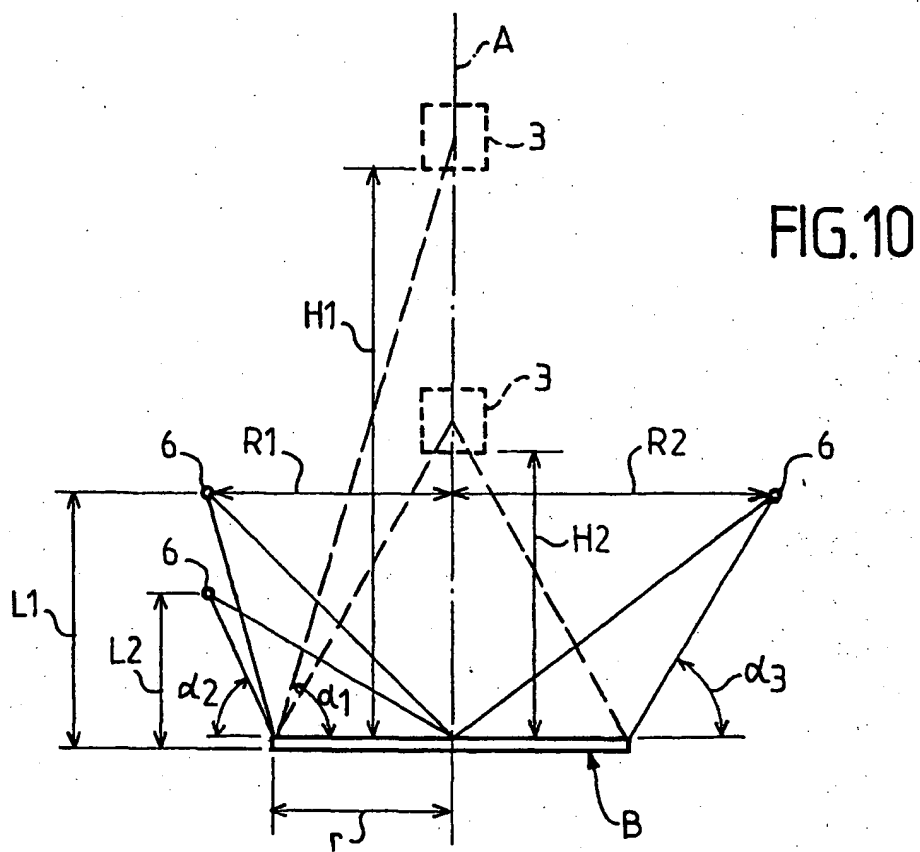


FIG. 9

3/3



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/FR 99/02846

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C12Q1/18 C12Q1/20 C12M1/34 C12M1/20

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C12Q C12M G01N G02B

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages  | Relevant to claim No. |
|------------|---|-----------------------|
| Y          | US 3 757 299 A (PERRY R)<br>4 September 1973 (1973-09-04)<br>column 16, line 34 - line 45; figure 18<br>---                               | 1-7,9                 |
| Y          | WO 98 05794 A (MUYLLE JEAN PIERRE)<br>12 February 1998 (1998-02-12)<br>page 4, line 28 -page 5, line 17; figure 2<br>---                  | 1-7,9                 |
| Y          | US 4 969 037 A (POLESCHINSKI RICHARD ET AL)<br>6 November 1990 (1990-11-06)<br>column 3, line 40 -column 4, line 9;<br>figures 1,4<br>--- | 1,3-6                 |
| Y          | US 4 677 473 A (OKAMOTO SHINJI ET AL)<br>30 June 1987 (1987-06-30)<br>column 5, line 19 - line 64; figure 5<br>---                        | 1-3,7,9               |
|            | -/--  |                       |



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

\* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

23 February 2000

Date of mailing of the international search report

03/03/2000

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Scheu, M

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 99/02846

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages  | Relevant to claim No. |
|------------|---|-----------------------|
| A          | US 5 629 169 A (IZRAELEVITZ DAVID ET AL)<br>13 May 1997 (1997-05-13)<br>column 3, line 38 -column 4, line 39<br>-----   | 1                     |
| P,X        | WO 99 02645 A (JOYCE STEPHEN CYRIL ;OXOID LTD (GB); PATEL SHAIL (GB); FOWLER ROGE)<br>21 January 1999 (1999-01-21)<br>page 1, line 13 -page 2, line 13<br>page 10, line 12 - line 21; figure 1<br>----- | 1,2,4,5               |
| A          | US 5 745 176 A (LEBENS GARY A)<br>28 April 1998 (1998-04-28)<br>column 6, line 15 - line 25; figure 8<br>-----  | 10-12                 |

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 99/02846

| Patent document<br>cited in search report | Publication<br>date | Patent family<br>member(s)                                    | Publication<br>date                                  |
|---|---------------------|---|--|
| US 3757299 A                              | 04-09-1973          | NONE  |  |
| WO 9805794 A                              | 12-02-1998          | AU 6651696 A<br>EP 0925371 A                                  | 25-02-1998<br>30-06-1999                             |
| US 4969037 A                              | 06-11-1990          | EP 0356680 A<br>JP 2100580 A                                  | 07-03-1990<br>12-04-1990                             |
| US 4677473 A                              | 30-06-1987          | JP 1797073 C<br>JP 5005281 B<br>JP 61293657 A<br>DE 3540288 A | 28-10-1993<br>22-01-1993<br>24-12-1986<br>02-01-1987 |
| US 5629169 A                              | 13-05-1997          | WO 9612036 A<br>US 5618729 A                                  | 25-04-1996<br>08-04-1997                             |
| WO 9902645 A                              | 21-01-1999          | AU 8227098 A  | 08-02-1999   |
| US 5745176 A                              | 28-04-1998          | AU 7201996 A<br>CA 2233589 A<br>WO 9714031 A                  | 30-04-1997<br>17-04-1997<br>17-04-1997               |



# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Di ide Internationale No

PCT/FR 99/02846

|   |  |  |
|---|--|--|
| A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE<br>CIB 7 C12Q1/18 C12Q1/20 C12M1/34 C12M1/20   |  |  |
| Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB   |  |  |
| B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE   |  |  |
| Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)<br>CIB 7 C12Q C12M G01N G02B  |  |  |
| Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche   |  |  |
| Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)  |  |  |
| C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS  |  |  |
| Catégorie *   | Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents   | no. des revendications visées  |
| Y   | US 3 757 299 A (PERRY R)<br>4 septembre 1973 (1973-09-04)<br>colonne 16, ligne 34 - ligne 45; figure 18<br>---                             | 1-7,9  |
| Y   | WO 98 05794 A (MUYLLE JEAN PIERRE)<br>12 février 1998 (1998-02-12)<br>page 4, ligne 28 -page 5, ligne 17; figure 2<br>---                  | 1-7,9  |
| Y   | US 4 969 037 A (POLESCHINSKI RICHARD ET AL)<br>6 novembre 1990 (1990-11-06)<br>colonne 3, ligne 40 -colonne 4, ligne 9; figures 1,4<br>--- | 1,3-6  |
| Y   | US 4 677 473 A (OKAMOTO SHINJI ET AL)<br>30 juin 1987 (1987-06-30)<br>colonne 5, ligne 19 - ligne 64; figure 5<br>---                      | 1-3,7,9  |
|   | -/--   |  |
| <input checked="" type="checkbox"/> Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents <input checked="" type="checkbox"/> Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe   |  |  |
| * Catégories spéciales de documents cités:<br>"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent<br>"E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date<br>"L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)<br>"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens<br>"P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée<br>"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention<br>"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément<br>"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier<br>"&" document qui fait partie de la même famille de brevets |  |  |
| Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée<br><br>23 février 2000  |  | Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale<br><br>03/03/2000 |
| Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale<br>Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2<br>NL - 2280 HV Rijswijk<br>Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.<br>Fax: (+31-70) 340-3016   |  | Fonctionnaire autorisé<br><br>Scheu, M   |

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

De de Internationale No  
PCT/FR 99/02846

## C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

| Catégorie | Identification des documents cités, avec le cas échéant, l'indication des passages pertinents   | no. des revendications visées |
|-----------|---|-------------------------------|
| A         | US 5 629 169 A (IZRAELEVITZ DAVID ET AL)<br>13 mai 1997 (1997-05-13)<br>colonne 3, ligne 38 - colonne 4, ligne 39<br>----   | 1                             |
| P,X       | WO 99 02645 A (JOYCE STEPHEN CYRIL ;OXOID LTD (GB); PATEL SHAIL (GB); FOWLER ROGE)<br>21 janvier 1999 (1999-01-21)<br>page 1, ligne 13 - page 2, ligne 13<br>page 10, ligne 12 - ligne 21; figure 1<br>---- | 1,2,4,5                       |
| A         | US 5 745 176 A (LEBENS GARY A)<br>28 avril 1998 (1998-04-28)<br>colonne 6, ligne 15 - ligne 25; figure 8<br>-----   | 10-12                         |

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

De de internationale No

PCT/FR 99/02846

| Document brevet cité<br>au rapport de recherche | Date de<br>publication | Membre(s) de la<br>famille de brevet(s)                       | Date de<br>publication                               |
|---|------------------------|---|--|
| US 3757299 A                                    | 04-09-1973             | AUCUN   |  |
| WO 9805794 A                                    | 12-02-1998             | AU 6651696 A<br>EP 0925371 A                                  | 25-02-1998<br>30-06-1999                             |
| US 4969037 A                                    | 06-11-1990             | EP 0356680 A<br>JP 2100580 A                                  | 07-03-1990<br>12-04-1990                             |
| US 4677473 A                                    | 30-06-1987             | JP 1797073 C<br>JP 5005281 B<br>JP 61293657 A<br>DE 3540288 A | 28-10-1993<br>22-01-1993<br>24-12-1986<br>02-01-1987 |
| US 5629169 A                                    | 13-05-1997             | WO 9612036 A<br>US 5618729 A                                  | 25-04-1996<br>08-04-1997                             |
| WO 9902645 A                                    | 21-01-1999             | AU 8227098 A  | 08-02-1999   |
| US 5745176 A                                    | 28-04-1998             | AU 7201996 A<br>CA 2233589 A<br>WO 9714031 A                  | 30-04-1997<br>17-04-1997<br>17-04-1997               |

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**